

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004年11月11日 (11.11.2004)

PCT

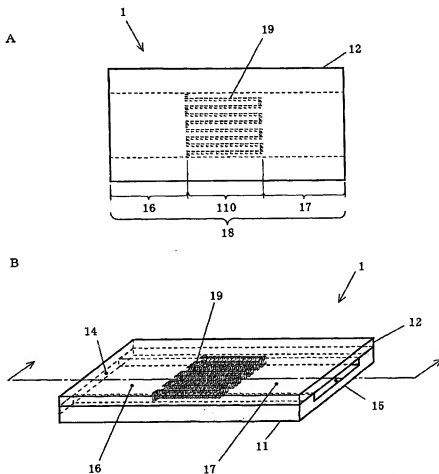
(10) 国際公開番号
WO 2004/097393 A1

- (51) 国際特許分類: G01N 27/327, 27/28, 33/48, 1/10 (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 松下電器産業株式会社 (MATSUSHITA ELECTRIC INDUSTRIAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5718501 大阪府門真大字門真 1006 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/005994 (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 平塚 淳典 (HIRATSUKA, Atsunori). 江本 文明 (EMOTO, Fumiaki). 宮地 寿明 (MIYAJI, Toshiaki).
- (22) 国際出願日: 2004年4月26日 (26.04.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: (74) 代理人: 小笠原 史朗 (OGASAWARA, Shiro); 〒5640053 大阪府吹田市江の木町3番11号第3ロンデビル Osaka (JP).
- 特願2003-124049 2003年4月28日 (28.04.2003) JP

(続葉有)

(54) Title: FILTER AND BIOSENSOR HAVING THE SAME

(54) 発明の名称: フィルタとそれを備えたバイオセンサ



(57) Abstract: A filter for filtering a blood sample containing a blood cell component that has a main unit provided with channels for passing through the blood sample, an opening located at one end of the channels for introducing the blood sample, another opening located at the other end of the channels for discharging the blood sample having passed therethrough, and a plural number of constructs located in the channels so as to interfere the passage of the blood component, wherein the constructs are located at such intervals as individually forming slits together with the inner wall of the adjacent channel or the adjacent construct so that the blood cell component cannot pass therethrough, and the plural number of constructs and the inner wall of the channels define at least one cavity serving as a blood cell chamber for pooling the blood cell component.

(57) 要約: 本発明は、血球成分を含む血液試料を通過するためのフィルタであって、前記血液試料を流すための流路と、前記流路の一端に前記血液試料を導入するための開口部と、前記流路の他端に連通された前記血液試料を排出するための開口部とを規定し、血球成分の通過を妨げるように配置された複数の構造物を前記流路内に備える本体を含み、前記構

造物の各々は、隣接する流路の内壁または隣接する他の構造物との間で血球成分が通過できないようなスリットを形成するように間隔をおいて配置され、

(続葉有)

BEST AVAILABLE COPY



- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告書
— 補正書

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

フィルタとそれを備えたバイオセンサ

技術分野

本発明は、化学、生化学、医学などの分野における臨床試験、特にポイントオブケア検査、または家庭などで使用する、血液成分を分離するためのフィルタおよびそのようなフィルタを備えたバイオセンサに関する。

背景技術

血液中の成分を測定する生化学検査は各種の診断、観察に広く利用され、臨床検査として重要な検査法となっている。各種の生化学検査装置が開発され多数の検体や多数の検査項目が分析されている。このような検査において、血液中の特定の成分、特に血球成分は、測定値に高いバックグラウンドを生じるか、または測定装置の性能を妨害するため、サンプル中の血球成分の除去が望まれる。また、検査装置は、多くの場合、少量のサンプル量での測定が可能であることが望ましい。

血球成分の除去は、しばしば、一般的なフィルタ材を使用して行われる。例えば、電気化学センサの血液試料導入路に一般的なフィルタ材（例えば、グラスファイバー、セルロースなどの親水性繊維で構成される不織布、またはパルプ、濾紙など）を組み入れた、フィルタータイプセンサチップに関する技術がある（例えば、米国特許

公開第2002/0148726号公報を参照)。

しかしながら、このような一般的なフィルタ材を使用したフィルタでは、相当量の血漿成分がフィルタ材に吸収されてしまうために、濾過後に残るサンプルの量がかなり減少してしまう。そのため、濾過後に十分な量のサンプルを得るには、多量の血液が必要である。

このようなフィルタ材の問題に対処するべく、少量の血液で血球成分の除去を行う装置が開発されている。例えば、米国特許第6,319,719号明細書に開示される血球成分分離構造物では、毛管現象によりサンプルを経路内に導入し、経路内部に配置した多数の欠けた月または弾丸の形をした障害物を利用して血球成分を分離している。

しかしながら、このような毛管現象と経路内部の障害物とを利用した血球成分分離構造物でも、必要な血液量に関しては、未だ改善の余地がある。現在、チップタイプの血糖センサに使用されるサンプル容量は約 $0.3 \sim 4 \mu\text{l}$ であるが、上記米国特許第6,319,719号の血球成分分離構造物は、血液の濾過を行うために、 $20 \sim 50 \mu\text{l}$ のサンプル容量を必要とする。したがって、血球を分離せずに血糖センサでの検査を行う場合に比べて、未だに多量のサンプルが必要とされる。

また、血糖センサの代表的な大きさが幅6mm、長さ10mmであるが、上記米国特許第6,319,719号の血球成分分離構造物では、血球移動遅延の効果で血球濾過を行っているため、流路長を長くとる必要があり、流路である毛管経路の幅が $2 \sim 5 \text{ mm}$ 、長さが70mm程度必要

となる。そのためデバイスのサイズが大きく、チップタイプの血糖センサと一体化して使用することが困難であるという問題がある。

さらに、血液中に含まれる赤血球の割合は、5割近くにもなるが、このように分離すべき成分が全体の5割近くをも占めるという血液の性質は、血液中の血球成分の分離において、フィルタが目詰まりを起こしやすいという特有の課題を提示する。

発明の開示

本発明は、このような従来課題を解決するものであり、必要とされるサンプル量が極力少なく、チップタイプのバイオセンサに適用し得る程度に小さなサイズの血液成分分離用フィルタ、およびそのようなフィルタと一体化したバイオセンサを提供することを目的とする。さらに、血球成分によるフィルタの目詰まりを効果的に防止するフィルタおよびそのようなフィルタと一体化したバイオセンサを提供することを目的とする。

上記目的を達成するために、本発明は、血球成分を含む血液試料を濾過するためのフィルタを提供し、このフィルタは、

上記血液試料を流すための流路と、

上記流路の一端に上記血液試料を導入するための開口部と、

上記流路の他端に濾過された上記血液試料を排出するための開口部とを備え、上記流路内には血球成分の通過を妨

げるように複数の構造物が配置されている。さらに、上記構造物の各々は、隣接する流路の内壁または隣接する他の構造物との間で血球成分が通過できないようなスリットを形成するように間隔をおいて配置され、上記複数の構造物および上記流路の内壁は、血球成分を収容するための血球溜として機能するキャビティを少なくとも1つ上記流路内に規定する。

本発明のフィルタの好ましい実施形態では、上記キャビティが、少なくとも2つ上記流路内に規定されている。

本発明のフィルタの好ましい実施形態では、上記キャビティの奥行きは、上記キャビティの開口部の幅よりも大きい。

本発明のフィルタの好ましい実施形態では、上記キャビティの開口部の幅は、約 $2\mu\text{m}$ ～約 $10\mu\text{m}$ の範囲である。

本発明のフィルタの好ましい実施形態では、上記キャビティの形状は、ほぼ直方体である。

本発明のフィルタの好ましい実施形態では、上記スリットの幅は、約 $0.1\mu\text{m}$ ～約 $2\mu\text{m}$ の範囲である。

本発明のフィルタの好ましい実施形態では、上記流路は、基板と、スペーサと、当該スペーサを介して当該基板に張り合わされるカバーとから形成される。

本発明のフィルタの好ましい実施形態では、上記構造物は、柱状の形状を有する。

本発明のフィルタのさらに好ましい実施形態では、上記構造物は、円柱状の形状を有する。

本発明のフィルタの好ましい実施形態では、上記血液試料は、毛管作用により上記流路内に導入される。

本発明のフィルタの好ましい実施形態では、上記構造物および上記流路の内壁は、シリコーン樹脂、テフロン、もしくはエポキシ樹脂で構成されているか、またはこれらのいずれかで表面が被覆されている。

本発明は、さらに別の局面において、血球成分を含む血液試料を濾過するためのフィルタ領域を備えたバイオセンサを提供する。このバイオセンサは、

基板と、

上記基板に支持された測定系と、

上記測定系またはその近傍の上記基板上に支持された酸化還元酵素を含む試薬系と、

上記基板と組み合わせられるカバーであって、それにより上記基板との間に、上記血液試料から血球成分を除去するためのフィルタ領域と、上記測定系および上記試薬系を収容する反応領域と、上記フィルタ領域と連結し上記反応領域に試料を導入するための試料導入路とを規定する、カバーとを含み、

上記フィルタ領域は、

上記血液試料を流すための流路と、

上記流路の一端に上記血液試料を導入するための開口部と、

上記流路の他端に濾過された上記血液試料を排出するための開口部であって、上記試料導入路と連結した開口部と

上記流路内に血球成分の通過を妨げるように配置された複数の構造物とによって規定され、

上記構造物の各々は、隣接する流路の内壁または隣接する他の構造物との間で血球成分が通過できないようなスリットを形成するように間隔をおいて配置され、

上記複数の構造物および上記流路の内壁は、血球成分を収容するための血球溜として機能するキャビティを少なくとも1つ上記流路内に規定する。

本発明のバイオセンサの好ましい実施形態では、上記測定系に、少なくとも一対の電極を含む電極系を含む。

本発明のバイオセンサの好ましい実施形態では、上記キャビティが少なくとも2つ上記流路内に規定されている。

本発明のバイオセンサの好ましい実施形態では、上記キャビティの奥行きは、上記キャビティの開口部の幅よりも大きい。

本発明のバイオセンサの好ましい実施形態では、上記キャビティの開口部の幅は、約 $2\mu\text{m}$ ～約 $10\mu\text{m}$ の範囲である。

本発明のバイオセンサの好ましい実施形態では、上記キャビティの形状は、ほぼ直方体である。

本発明のバイオセンサの好ましい実施形態では、上記スリットの幅は、約 $0.1\mu\text{m}$ ～約 $2\mu\text{m}$ の範囲である。

本発明のバイオセンサの好ましい実施形態では、上記流路は、基板と、スペーサと、当該スペーサを介して当該基板に張り合わされるカバーとから形成される。

本発明のバイオセンサの好ましい実施形態では、上記構

造物は、柱状の形状を有する。

本発明のバイオセンサのさらに好ましい実施形態では、上記構造物は、円柱状の形状を有する。

本発明のバイオセンサの好ましい実施形態では、上記血液試料は、毛管作用により上記流路内に導入される。

本発明のバイオセンサの好ましい実施形態では、上記構造物および上記流路の内壁は、シリコン樹脂、テフロン、もしくはエポキシ樹脂で構成されているか、またはこれらのいずれかで表面が被覆されている。

本明細書中で使用される「血球」または「血球成分」という用語は、当該分野で認識されている通常の意味で使用され、血液中の赤血球、白血球、および血小板を意味する。しかしながら、検査目的やデバイス設計における諸々の状況等に応じて、測定結果の正確性に対して特に影響を及ぼし得るものとして、主に、赤血球のみ、もしくは白血球のみ、または赤血球および白血球のみを「血球」または「血球成分」として考慮する場合もあり得る。

本明細書中で使用される「血漿」または「血漿成分」という用語は、当該分野で認識されている通常の意味で使用され、血液中の血球成分を除いた成分（主に液状成分を構成する血清およびフィブリノーゲン）のことを意味する。なお、「血球」として血小板を特に考慮しない場合には、血小板を血漿または血漿成分に含める（「血球」の他の成分についても同様）。

本発明により、微量サンプル量で、小さな形状で、短時間で血球と血漿を分離する事が可能なフィルタとそれを用

いたバイオセンサが提供される。

また、本発明のフィルタの一実施形態では、毛管作用により血液サンプルを流路内に導入することもでき、その場合、従来のフィルタ材を使用したものののように、サンプル液を流すためにシリンジなどで圧力をかける必要もない。

また、従来のフィルタ材を使用した場合、繊維などによってできる孔の大きさは正確に決定できない（平均値としてしか把握できない）が、本発明のフィルタでは、スリットの大きさが正確に決定し得るため、スリット幅を適切に調節することによって、異なるサイズの分子の中から所望のサイズのものを比較的容易に選別することが可能である。

また、本発明のフィルタおよびそのようなフィルタを組み込んだバイオセンサは、半導体加工技術を利用して作製することにより、大量の均質な装置をまとめて作製することができる。

典型的には、本発明により、幅 5 mm、長さ 9 mm、高さ 2.5 mm 程度の極小のフィルタ組込型バイオセンサが提供され、このバイオセンサにより、30 nL 程度の極微量の血液を血漿と血球とに分離し、血漿中のグルコース濃度などを測定することが可能となる。しかしながら、本発明の技術的範囲は、このような実施形態に限定されない。

図面の簡単な説明

図 1 A は、本発明の一実施形態に係る、血液中の血球と血漿とを分離する血液成分分離フィルタ 1 の模式的な上面

図であり、図 1 B は、その斜視図である。

図 2 A は、本発明の一実施形態に係る血液成分分離フィルタ 1 を図 1 B 中に示した切断線に沿って切断した断面の斜視図であり、図 2 B は、図 2 A に示すフィルタ 1 の流路内部の拡大上面図である。

図 3 A、図 3 B、および図 3 C は、柱状構造物 1 9 およびそれらの配置のバリエーションを示す模式図である。

図 4 A は、採取した血液から血球を分離するためのフィルタと、血糖値のような検査項目の分析のためのバイオセンサとが一体化した本発明のバイオセンサ 2 の構成を示す模式的な上面図であり、図 4 B はその斜視図である。

図 5 A は、本発明のフィルタ 1 により血液を濾過したときの試料導入前の状態を示す図であり、図 5 B は、試料導入後の状態を示す図である。

図 6 は、本発明のバイオセンサ 2 によるグルコースの応答値変化を示す図である。

図 7 は、本発明のバイオセンサ 2 によるコレステロールの応答値変化を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

図 1 は、本発明の一実施形態に係る、血液中の血球と血漿とを分離する血液成分分離フィルタ 1 の模式的な上面図（図 1 A）および斜視図（図 1 B）である。

図 1 A および図 1 B を参照して、本発明の血液成分分離フィルタ 1 は、基板 1 1 とカバー 1 2 とを含む。基板 1 1 上には流路用の溝が予め形成されており、カバー 1 2 が張

り合わされることによつて、流路 18 と、流路 18 の両端の試料導入口 14 および試料排出口 15 とが規定される。フィルタ 1 はさらに、流路 18 上に血球を塞ぎ止めるための複数の構造物 19 を備える。

この実施形態では、微細な構造物 19 がフィルタ流路 18 内に複数並べられている。構造物 19 の形状は、好ましくは柱状であり、最も好ましくは円柱状である。これらの構造物 19 は、血球を通過させないように、互いに適切な間隔をおいて流路 19 内に配置される。典型的には、このような柱状構造物 19 は、基板 11 を反応性イオンエッチングなどの半導体加工技術により加工することによつて作製することができる。このように構成されたフィルタ 1 に血液サンプルを通すことにより、血液中の血漿と血球とを分離することができる。なお、上記の例では、基板 11 をエッチングにより彫り込むことによつて流路 18 および構造物 19 を形成したが、構造物 19 のみをエッチングにより作製した基板 11 の両脇にスペーサを配置し、その上にカバー 12 を張り合わせるることによつて流路 18 を形成してもよい。

図 1 に示すように、フィルタ 1 において、流路 18 上の柱状構造物 19 が形成された部分であるフィルタ領域 110 をはさんで両側（試料導入口側および試料排出口側）にそれぞれ、血球を含む血液用の液溜 16 および血漿用の液溜 17 が規定される。

本発明の血液成分分離フィルタ 1 の好適な実施形態では、ヘマトクリット値が 40 から 60 である血液を試料とし

て用い、その試料を毛管現象により試料導入口 14 から流路 18 内へ導入する。なお、ヘマトクリット値とは、血球が血液のなかで占める容積の割合を示し、通常は赤血球の容積の割合を示す。導入された血液成分のうち、血球は多数形成させた柱状構造物 19 で塞ぎ止められ、残りの血漿が試料排出口 15 側の血漿用の液溜 17 へと通過する。このようにして、シリンジポンプなどを使用せずに、簡単に血液中の血球を血漿成分から分離することができる。なお、血液導入時、及び導入後の血球は溶血されていない。

図 2 A は、本発明の一実施形態に係る血液成分分離フィルタ 1 を図 1 B 中に示した切断線に沿って切断した断面の斜視図である。但し、図 2 A では、見やすさのために、カバー 12 を基板 11 から離して示し、さらに柱状構造物 19 の数や配置は簡略化している。図中の矢印は試料が進入する方向を示す。

図 2 B は、図 2 A に示すフィルタ 1 の流路内部の拡大上面図である。矢印は試料が進入する方向を示す。図 2 B に示すように、1つの柱状構造物 19 は、隣り合う他の柱状構造物との間でスリット 101、および流路 18 の内壁との間でスリット 103 を規定する。

構造物 19 は、血漿成分のみ通過させ、血球を通過させないために、スリット 101 およびスリット 103 が最適な幅になるように、流路 18 内に配置される。構造物 19 はさらに、図示されるように、流路 18 の内壁とともに血球を収容するための血球溜として機能するキャビティ 104 を流路 18 内に形成するように、折り返し部分を有して

流路 18 内に配置される。以下、これらの構成について、さらに詳しく説明する。

以下の説明では、1つの柱状構造物と隣り合う他の柱状構造物との間で規定されるスリット 101 の幅を α とし、柱状構造物 19 と隣接する流路 18 の内壁との間で規定されるスリット 103 の幅を、 γ と定義する。また、柱状構造物 19 と流路 18 の内壁から形成されるキャビティ 104 の入口 102 の幅を、 β と定義する。

まず、幅 α は、本発明のフィルタ 1 に、血球を塞ぎ止めるが血漿成分は通過させるフィルタとしての機能を付与させるように設定される。赤血球は扁平なディスク形状を有しており、その平均的な厚さは約 $2\mu\text{m}$ 、そして直径が約 $8\mu\text{m}$ 程度である。また、白血球は、直径が約 $6\sim 25\mu\text{m}$ の不定形の球状分子である。したがって、血球を塞ぎ止め、血漿が流れやすくするには、約 $2\mu\text{m}$ 以下にすることが好ましい。また、 α を約 $0.1\mu\text{m}$ より小さくすると、液体の表面張力などの作用により、血漿成分でさえもスリット 102 を通過しにくくなってしまうため、 α は約 $0.1\mu\text{m}$ 以上とすることが好ましい。これらを実際に試験した結果を、表 1 に示す。

(表 1)

柱状構造物 間隔 (α)	8	4	2.2	2.0	1.8	1.6	1	0.3	0.1	0.05
血球塞ぎ止め	×	×	×	○	○	○	○	○	○	△

数値の単位: μm

シンボルの説明: ○: 血球の塞ぎ止めを確認。×: 血球の塞ぎ止めを確

認できず。△：血球および液成分の両方が塞き止められる。

なお、キャピティ104の入口の幅 β を $10\mu\text{m}$ 、キャピティ104の入口の高さを $9\mu\text{m}$ 、柱状構造物の断面を $2\mu\text{m} \times 2\mu\text{m}$ の正方形とした。

α についてのこれらの最適値は、柱状構造物19と流路18内壁との間の幅 γ についても同様に当てはまる。柱状構造物間のスリット101の幅 α および柱状構造物と流路の内壁との間のスリット103の幅 γ を、上記のように設定することにより、血漿は通過するが血球は通過さない、血球分離フィルタが作製され得る。

しかしながら、上記のようにスリットの幅を設定したとしても、スリット101およびスリット103には、血液サンプルを流すにつれて血球が進入し「目詰まり」が発生する。目詰まりが発生すると、血漿でさえフィルタを通過し得なくなるため、血漿の分離効率が低下する。本発明のフィルタ1では、この現象を緩和するために、柱状構造物の配置を、図1および図2に示すように流路内の限られたスペース内で折り返し構造とした。

柱状構造物19を、流路18内で折り返しに配置することにより、柱状構造物19を流路18内で直線的に並べた場合に比べて、血漿成分が通過するスリットの数を増加させることができる。さらに、流路18内壁と柱状構造物19の配列とによって、流路18内にキャピティ104が形成され、このキャピティ104が、血球を收容する血球溜の役割を果たし、試料導入口側の液溜め16に血球が蓄積することを緩和することができる。結果として、スリット

の目詰まりを抑制し、濾過効率を増大させ得る。

このようにして、短時間でより多くの血漿成分がスリットを通過することができ、デバイスサイズを大きくすることなく、効率的に血液成分の分離を行うことができる。

構造物 19 の折り返し構造と流路 18 の内壁とによってできるキャビティ 104 の入口 102 の幅 β は、赤血球の厚さが約 $2\ \mu\text{m}$ であることを考えると、約 $2\ \mu\text{m}$ 以上に設定することが好ましい。幅 β が小さすぎると、赤血球が入口 102 を通過し得なくなってしまう。なお、赤血球の厚さは、性差や個人差があるため、最適な β の最小値は、目的に応じて変化し得る。

また、幅 β を大きくすればする程、キャビティ内部に留まる液成分の割合が大きくなるため液成分の回収率を低下させてしまうことから、幅 β は大きすぎない方が効率的である。最適な β の最大値は、目的に応じて当業者が適宜決定し得るが、血球がキャビティ 104 内に一列に並ぶような状態が最も良好な血球分離効率を与えるため（データ示さず）、幅 β は、赤血球の直径とほぼ同じ大きさである $10\ \mu\text{m}$ 程度またはそれ以下であることが好ましい。幅 β の最大値は、約 $8\ \mu\text{m}$ 以下であることが最も好ましい。

したがって、 β は、約 $2\ \mu\text{m}$ 以上約 $10\ \mu\text{m}$ 以下であることが好ましく、約 $2\ \mu\text{m}$ 以上約 $8\ \mu\text{m}$ 以下であることが最も好ましい。しかしながら、最適な β の最大値は、目的に応じて当業者が適宜決定し得る。

キャビティ 104 の深さ（または奥行き）は大きいほど、血漿の濾過効率は良いが、キャビティ 104 の大きさは

、フィルタ 1 本体または流路 1 8 の大きさによって必然的に限定されるため、所望のフィルタのサイズに応じて、適宜最適な奥行きを決定する。典型的には、例えば、1 0 m m 程度の長さのチップ（フィルタ本体）に対して、2 m m 程度の深さのキャビティを作製することが可能であるが、これに限定されない。

キャビティ 1 0 4 の形状は、典型的には、図 1 または図 2 に示されるようなほぼ直方体の形状であるが、これに限定されない。図 3 は、柱状構造物 1 9 およびそれらの配置のバリエーションを示す模式図である。図 3 A ~ 図 3 C は、それぞれキャビティ 1 0 4 部分を上から見たものである。図 3 中の矢印は、サンプル液の流れる方向を示す。

図 3 A は、図 1 および図 2 に示すものと同様のほぼ直方体の形状をしたキャビティを示すが、各柱状構造物の断面が円形である（各構造物が円柱状である）点で、図 1 および図 2 に示すものとは異なる。

図 3 B および図 3 C は、図 3 A と同様に円柱状の構造物 1 9 を折り返しに配置したものであるが、配置の形状が図 3 A のものとは異なる。図 3 B に示すようにキャビティの入口をオープン形状にすると、血球がキャビティ内に入り込みやすく、また入口付近での血球の滞留を防止することに役立つ。図 3 C は、キャビティの入口の形状は、図 1、図 2、および図 3 A に示すものと同様であるが、キャビティの底部が円形になっている点で異なる。

このようにキャビティの形状としては、様々なものが可能であり、ここに例示したものにも限定されない。

濾過効率は、流路 18 の限られた空間内で構造物 19 の配列の折り返し回数を多くすることにより、さらに向上させることができる。典型的には、流路幅を 1.5 mm とすると、幅 10 μ m のほぼ直方体のキャビティを 10 μ m 間隔で 750 回繰り返した配置をとることができるが、これより多く繰り返してもよいし、少なくともよい。

また、幅 α 、 β および γ は、被験者の血球のサイズによっても変化させてもよい。例えば、通常、男性と女性とでは、赤血球のサイズが異なる（女性の赤血球のほうがより小さい）ため、女性の血液サンプルを使用する場合には、上記の代表的な値より小さいものを使用することもできる。

本発明のフィルタを用いる濾過に必要なサンプル量は、流路の深さ、構造物の配置などに依存して変化し得るため、当業者はフィルタの大きさなどにより適宜最適な量を決定し得る。本発明のフィルタでは、従来技術にみられたようなフィルタ材による吸収はない。また、本発明のフィルタでは、血球移動遅延の効果で濾過を行っているのではないことから、フィルタのサイズを小さくすることができる。したがって、サンプル量を従来よりも少量にすることが可能である。

本発明のフィルタの濾過効率は、柱状構造物の配置、キャビティの形状、キャビティ内部の容積などに依存するため、これらを適宜最適化することが必要である。

柱状構造物は断面形状が四角や丸等、どのような形状であつても構わない。しかしながら、赤血球膜の破壊（溶血

）をできるだけ防止するためには、柱状構造物は滑らかな表面を有する（例えば、断面が円形である）ことが好ましい。

柱状構造物および流路の内壁は、シリコーン樹脂、テフロン、エポキシ樹脂などの、血液が凝固しにくい材料で構成されるか、またはそのような材料で表面が被覆されていることが好ましい。あるいは、血液の凝固を促進するCaの含有量が少ない、 SiO_2 などの純度の高いガラス層を用いて作製され得る。

流路18内部またはキャビティ104内部の高さ（または、厚さ）は、任意であり得るが、現在の製造技術のレベルを考慮すると、 $100\mu\text{m}$ 程度以下であることが現実的である。しかしながら、技術水準の変化に応じて、それ以上の高さ（高さ）もあり得る。

また、本発明のフィルタは、半導体加工技術で基板上に作製したものに限定されず、例えば、プラスチック成型技術などでも同様に作製し得る。

本発明はまた、上記のようなフィルタを備えたバイオセンサを提供する。

図4は、採取した血液から血球を分離するためのフィルタと、血糖値のような検査項目の分析のためのバイオセンサとが一体化した本発明のバイオセンサ2の構成を示す。図4Aは、バイオセンサ2の模式的な上面図であり、図4Bは、その斜視図である。

図4Aおよび図4Bを参照して、本発明のフィルター一体型バイオセンサ2は、基板21と、基板21に重ね合わさ

れたカバー 22 と、基板 21 とカバー 22 とによって規定される流路 28 とを備えている。バイオセンサ 2 はさらに、上記流路 28 の一端に形成された試料を導入するための試料導入口 24 と、他端に形成された流路から空気を逃がすための空気逃がし口 25 とを備える。

バイオセンサ 2 はさらに、流路 28 上に形成された、複数の柱状構造物 29 を備えるフィルタ領域 210 と、そのフィルタ領域 210 の上流に血球成分を含む血液サンプルが滞留するための液溜 26 と、そのフィルタ領域 210 の下流に作用極 205、対極 206、および反応領域 211 に試料が到達したことを検出するための液導入検知電極 212 を収容した反応領域 211 とを備え、さらに上記フィルタ領域 210 と上記反応領域 211 との間に、それらを連結する試料導入路 27 とを備える。作用極 205 上には、酵素（例えば、グルコースオキシダーゼ）およびメディエータ（例えば、シアン化鉄イオンのような金属錯体）を含む試薬 207 が配置されている。上記流路 28 および柱状構造物 29 は、反応性イオンエッチングのような半導体加工技術を用いることにより、基板 21 上に形成し得る。

バイオセンサ 2 はさらに、作用極 205 と一体的に連結したリード 208、対極 206 と一体的に連結したリード 209、および液導入検知電極 212 と一体的に連結したリード 213 を備える。これらの電極（205、206、212）およびリード（208、209、213）は、カバー 22 の基板 21 と対向する面上に、スパッタ蒸着などの方法により形成され得る。

このように構成された本発明のフィルター体型バイオセンサ 2 は、フィルタを備えていない従来のバイオセンサと同様のサイズにすることが可能であり、微量サンプル量で、正確に、短時間に、血糖値などの分析が可能である。

以下、実施例を用いて、本発明をより具体的に説明するが、本発明の範囲は、これらの実施例に限定されない。

(実施例 1)

・作製したフィルタを用いた血液成分の分離

本発明に基づくフィルタをシリコン基板上に作製し、血液成分の分離を観察した。以下、図 1 および図 2 を参照して説明する。

5 mm × 9 mm × 0.5 mm の大きさのシリコン基板 11 を用いて、反応性イオンエッチングにより、流路 18、および複数の柱状構造物 19 を上記基板 11 のほぼ中央に複数の折り返し部分を有するように構築した。さらに、柱状構造物 19 およびシリコン基板 11 の表面に、熱酸化により酸化被膜（図示せず）を形成した。この基板 11 上に、シリコン樹脂製のカバー 12 を密着して張り合わせるにより、本発明のフィルタ 1 を作製した。

このようにして作製したフィルタ 1 は、流路 18 の幅 1.5 mm、高さ 30 μ m、長さ 9 mm を有していた。また、多数の柱状構造物 19 の折り返しと流路 18 内壁とによってできるキャビティ 104 は、ほぼ直方体の形状であり、その深さ（奥行き）は 2 mm、キャビティ入口の幅 β は 10 μ m であった。また、柱状構造物 19 の各々は、2 μ m × 2 μ m の正方形の断面を有し、4 μ m のピッチで 2 μ

mの幅のスリット101および103を形成するように配置された。また、折り返しは、20 μ mのピッチで流路の長手方向に対して垂直方向に750回繰り返された。

なお、上記酸化被膜の形成には、熱酸化による方法以外に、減圧CVD（化学的気相成長）、プラズマCVD、常圧CVDなどを使用し得る。

上記のように作製された本発明の一実施形態に係る血液成分分離フィルタ1の評価手順は、以下の通りであった。最初に、作製したフィルタ1を顕微鏡のステージに載せ、そのフィルタ1の流路の一端にある試料導入口14に試料としての血液を滴下し、液体の流れを顕微鏡ビデオ撮影によって記録した。液体が移動する様子を図5に示す。

図5Aは、試料導入前のフィルタ1の様子を示す。図5Bは、試料導入後のフィルタ1の様子を示す。図5の写真において、矢印は血液が移動する方向を示す。それぞれの写真は、左側の黒い部分がフィルタ領域110、右側の明るい部分がフィルタ領域110を通過したサンプルの液溜17を示している。血液は毛管現象により写真の左から右へと移動する。

血液が試料導入口14から導入されると同時にフィルタ1の試料導入口14側の液溜16に血液が充填され、続けてフィルタ領域110内に充填された。

図5Bに示すように、試料導入後、ろ過された透明な血漿はフィルタ領域110から下流側の液溜17へと流れ出した。写真の明るい部分に見える境界線は、血液から血球が分離され、血漿のみを含むサンプル液の最前線の境界で

ある。血液導入から血漿ろ過完了までに要した時間は、平均してわずか 25 秒以内であった。このようにして効率的に血液中の血球と血漿を分離する事が可能となった。

(実施例 2)

・本発明のバイオセンサ 2 の作製

図 4 A および図 4 B を参照して説明する。基板 21 は、信越シリコン社製シリコン基板 (P 型、100 面、直径 100 mm、厚さ 525 μ m、抵抗率 10~20 $\Omega \cdot \text{cm}$) を使用した。その基板 21 上に、反応性イオンエッチングなどの半導体加工技術によって、流路 28、および複数の柱状構造物 29 を多数の折り返しを有するような配置において作製した。次に、シリコン基板 21 表面に熱酸化することによって絶縁膜を成膜した。

他方、樹脂製シートからなるカバー 22 の一方の面上に作用極 205、対極 206、および液導入検知電極 212、ならびにリード 208、209 および 213 をスパッタ蒸着することによって作製した。次いで、作用極 205 上に、試薬 207 としてグルコースオキシダーゼおよびメディエータ (例えば、シアン化鉄イオンのような金属錯体) をシリンジによるディスペンス法により配置した。このカバー 22 を、上記電極 (205, 206, 212) が形成された面が対向するように基板 21 に加圧熱圧着によって貼り合わせた。これにより、試料用流路 28、その流路の一端に試料導入用の試料導入口 24、他端に空気を逃がすための空気抜き口 25 が規定される。

上記電極 (205, 206, 212) および試薬 20

7 が配置された領域（反応領域）211 内で血漿内の測定対象物が測定される。具体的には、作用極 205 上に設けた試薬 207 が血液導入とともに融解して、試薬 207 中の酵素が血液中のグルコースと反応する。作用極 205 と対極 206 間に 0.5 V の電圧を印加して、これらの電極間に流れる電流を計測して、所定の時間（例えば 30 秒）経過後の電流値からグルコース値を算出する。

上記方法で得られたバイオセンサ 2 は、長さ 11 mm、幅 5 mm、高さ 2.5 mm であり、流路 28 のサイズは幅 1.5 mm、長さ 7.0 mm、高さ 30 μ m である。必要とされるサンプル量は 31.5 μ l 未満となる。このように、本発明によれば、サンプル量が従来の血液成分分離フィルタを用いる場合より少なくなるフィルター一体型バイオセンサ 2 が提供される。

（実施例 3）

・グルコース濃度の測定

図 6 は血液中のグルコース濃度 87 ~ 648 mg/dl におけるバイオセンサ感度を比較したものである。同図において黒三角は標準液を、黒四角は本発明のフィルター一体型バイオセンサ 2 での、黒菱形は比較例としてフィルタを備えていないバイオセンサでの計測データを示す。

グルコース濃度の異なる血液の調製は、血液（ヘマトクリット値：44）にグルコース溶液を、87 ~ 648 mg/dl の範囲で添加することで行った。標準液は、リン酸緩衝生理食塩水にグルコースを溶解したものを使用した。

バイオセンサ 2 は、実施例 2 に示すように作製した。また、比較例のフィルタを備えていないバイオセンサは、必要とされるサンプル量 600 n l のものを使用した。

電流値は試料導入口 24 から血液を導入し、25 秒後に作用極 205 のリード 208 と対極 206 のリード 209 に 0.5 V の電圧を印加した。その 5 秒後に計測を行った。

フィルタありの本発明のデバイス 2 での応答は、フィルタなしのデバイスの応答よりも約 20 パーセント応答値が上昇し、グルコース標準液の応答値により近づいた。このことから感度が向上した事が分かる。

(実施例 4)

・ コレステロール濃度の測定

図 7 は血液中のコレステロール濃度 113 ~ 288 mg / d l におけるバイオセンサ応答を比較したものである。同図において黒菱形は本発明のフィルター一体型バイオセンサ 2 であり、黒四角は比較例としてのフィルタを備えていないバイオセンサである。

コレステロールの異なる血液は、全血を遠心分離で血漿を取り除いた後、高コレステロール値をもつ標準血清（セラクリアー LP 異常域、アズウェル製）を添加することで作製した。なお、本実施の形態では試薬としてコレステロールエステラーゼを用いた。

図 7 に示されるように、フィルタを付けていないバイオセンサでは血球が妨害物質として作用し、コレステロール濃度に比例した電流値が得られず、測定不能となったが、

フィルタを付けたバイオセンサ 2 の場合は、コレステロール濃度に依存した値が測定された。このことからフィルタ付のデバイス 2 を使用することにより、はじめて正確な測定が可能となった事が分かる。

なお、実施例 3 および 4 において、酵素電極方式に基づく測定を例示したが、測定手段が酵素電極方式以外のものを用いても良い。そのような一例として、酵素比色方式がある。

産業上の利用可能性

このように、本発明に係る血球と血漿の分離フィルタは、バイオセンサや DNA 診断等の臨床検査の前処理デバイスとして有用である。

請求の範囲

1. 血球成分を含む血液試料を濾過するためのフィルタであって、

前記血液試料を流すための流路と、

前記流路の一端に前記血液試料を導入するための開口部と、

前記流路の他端に濾過された前記血液試料を排出するための開口部とを備え、

前記流路内には血球成分の通過を妨げるように複数の構造物が配置されており、

前記構造物の各々は、隣接する流路の内壁または隣接する他の構造物との間で血球成分が通過できないようなスリットを形成するように間隔をおいて配置され、

前記複数の構造物および前記流路の内壁は、血球成分を収容するための血球溜として機能するキャビティを少なくとも1つ前記流路内に規定する、フィルタ。

2. 前記キャビティが少なくとも2つ前記流路内に規定されている、請求項1に記載のフィルタ。

3. 前記キャビティの奥行きは、前記キャビティの開口部の幅よりも大きい、請求項1に記載のフィルタ。

4. 前記キャビティの開口部の幅は、約 $2\mu\text{m}$ ～約 $10\mu\text{m}$ の範囲である、請求項1に記載のフィルタ。

5. 前記キャビティの形状は、ほぼ直方体である、請求項1に記載のフィルタ。

6. 前記スリットの幅は、約 $0.1\mu\text{m}$ ～約 $2\mu\text{m}$ の範囲

である、請求項 1 に記載のフィルタ。

7. 前記流路は、基板と、スパーサと、当該スパーサを介して当該基板に張り合わされるカバーとから形成される、請求項 1 に記載のフィルタ。

8. 前記構造物は、柱状の形状を有する、請求項 1 に記載のフィルタ。

9. 前記構造物は、円柱状の形状を有する、請求項 8 に記載のフィルタ。

10. 前記血液試料は、毛管作用により前記流路内に導入される、請求項 1 に記載のフィルタ。

11. 前記構造物および前記流路の内壁は、シリコーン樹脂、テフロン、もしくはエポキシ樹脂で構成されているか、またはこれらのいずれかで表面が被覆されている、請求項 1 に記載のフィルタ。

12. 血球成分を含む血液試料を濾過するためのフィルタ領域を備えたバイオセンサであって、

基板と、

前記基板に支持された測定系と、

前記測定系またはその近傍の前記基板上に支持された酸化還元酵素を含む試薬系と、

前記基板と組み合わされるカバーであって、それにより前記基板との間に、前記血液試料から血球成分を除去するためのフィルタ領域と、前記測定系および前記試薬系を収容する反応領域と、前記フィルタ領域と連結し前記反応領域に試料を導入するための試料導入路とを規定する、カバーとを含み、

前記フィルタ領域は、

前記血液試料を流すための流路と、

前記流路の一端に前記血液試料を導入するための開口部と、

前記流路の他端に濾過された前記血液試料を排出するための開口部であって、前記試料導入路と連結した開口部と、

前記流路内に血球成分の通過を妨げるように配置された複数の構造物とによって規定され、

前記構造物の各々は、隣接する流路の内壁または隣接する他の構造物との間で血球成分が通過できないようなスリットを形成するように間隔をおいて配置され、

前記複数の構造物および前記流路の内壁は、血球成分を収容するための血球溜として機能するキャビティを少なくとも１つ前記流路内に規定する、バイオセンサ。

１３．前記測定系に、少なくとも一対の電極を含む電極系を含む、請求項１２に記載のバイオセンサ。

１４．前記キャビティが少なくとも２つ前記流路内に規定されている、請求項１２に記載のバイオセンサ。

１５．前記キャビティの奥行きは、前記キャビティの開口部の幅よりも大きい、請求項１２に記載のバイオセンサ。

１６．前記キャビティの開口部の幅は、約 $2\ \mu\text{m}$ ～ 約 $10\ \mu\text{m}$ の範囲である、請求項１２に記載のバイオセンサ。

１７．前記キャビティの形状は、ほぼ直方体である、請求項１２に記載のバイオセンサ。

１８．前記スリットの幅は、約 $0.1\ \mu\text{m}$ ～ 約 $2\ \mu\text{m}$ の範

囲である、請求項 12 に記載のバイオセンサ。

19. 前記流路は、基板と、スペーサと、当該スペーサを介して当該基板に張り合わされるカバーとから形成される、請求項 12 に記載のバイオセンサ。

20. 前記構造物は、柱状の形状を有する、請求項 12 に記載のバイオセンサ。

21. 前記構造物は、円柱状の形状を有する、請求項 20 に記載のバイオセンサ。

22. 前記血液試料は、毛管作用により前記流路内に導入される、請求項 12 に記載のバイオセンサ。

23. 前記構造物および前記流路の内壁は、シリコーン樹脂、テフロン、もしくはエポキシ樹脂で構成されているか、またはこれらのいずれかで表面が被覆されている、請求項 12 に記載のバイオセンサ。

補正書の請求の範囲

〔2004年9月3日(03.09.04)国際事務局受理：出願当初の請求の範囲1は補正された；出願当初の請求の範囲8及び9は取り下げられた；新しい請求の範囲24-26が加えられた；他の請求の範囲は変更なし。(4頁)〕

1. (補正後) 血球成分を含む血液試料を濾過するためのフィルタであって、

前記血液試料を流すための流路と、

前記流路の一端に前記血液試料を導入するための開口部と、

前記流路の他端に濾過された前記血液試料を排出するための開口部とを備え、

前記流路内には血球成分の通過を妨げるように、円柱状の形状を有する複数の構造物が配置されており、

前記構造物の各々は、隣接する流路の内壁または隣接する他の構造物との間で血球成分が通過できないようなスリットを形成するように間隔をおいて配置され、

前記複数の構造物および前記流路の内壁は、血球成分を収容するための血球溜として機能するキャビティを少なくとも1つ前記流路内に規定する、フィルタ。

2. 前記キャビティが少なくとも2つ前記流路内に規定されている、請求項1に記載のフィルタ。

3. 前記キャビティの奥行きは、前記キャビティの開口部の幅よりも大きい、請求項1に記載のフィルタ。

4. 前記キャビティの開口部の幅は、約 $2\mu\text{m}$ ～約 $10\mu\text{m}$ の範囲である、請求項1に記載のフィルタ。

5. 前記キャビティの形状は、ほぼ直方体である、請求項1に記載のフィルタ。

6. 前記スリットの幅は、約 $0.1\mu\text{m}$ ～約 $2\mu\text{m}$ の範囲

である、請求項 1 に記載のフィルタ。

7. 前記流路は、基板と、スパーサと、当該スパーサを介して当該基板に張り合わされるカバーとから形成される、請求項 1 に記載のフィルタ。

8. (削除)

9. (削除)

10. 前記血液試料は、毛管作用により前記流路内に導入される、請求項 1 に記載のフィルタ。

11. 前記構造物および前記流路の内壁は、シリコーン樹脂、テフロン、もしくはエポキシ樹脂で構成されているか、またはこれらのいずれかで表面が被覆されている、請求項 1 に記載のフィルタ。

12. 血球成分を含む血液試料を濾過するためのフィルタ領域を備えたバイオセンサであって、

基板と、

前記基板に支持された測定系と、

前記測定系またはその近傍の前記基板上に支持された酸化還元酵素を含む試薬系と、

前記基板と組み合わされるカバーであって、それにより前記基板との間に、前記血液試料から血球成分を除去するためのフィルタ領域と、前記測定系および前記試薬系を収容する反応領域と、前記フィルタ領域と連結し前記反応領域に試料を導入するための試料導入路とを規定する、カバーとを含み、

図である、請求項 12 に記載のバイオセンサ。

19. 前記流路は、基板と、スペーサと、当該スペーサを介して当該基板に張り合わされるカバーとから形成される、請求項 12 に記載のバイオセンサ。

20. 前記構造物は、柱状の形状を有する、請求項 12 に記載のバイオセンサ。

21. 前記構造物は、円柱状の形状を有する、請求項 20 に記載のバイオセンサ。

22. 前記血液試料は、毛管作用により前記流路内に導入される、請求項 12 に記載のバイオセンサ。

23. 前記構造物および前記流路の内壁は、シリコーン樹脂、テフロン、もしくはエポキシ樹脂で構成されているか、またはこれらのいずれかで表面が被覆されている、請求項 12 に記載のバイオセンサ。

24. (追加) 前記キャビティの奥行き方向と幅方向とに平行な断面の形状は、当該キャビティの底部においてほぼ円形であることを特徴とする、請求項 1 に記載のフィルタ

。

25. (追加) 前記複数の構造物は、前記キャビティを形成するように折り返し構造で、前記流路の幅全体にわたって配置されている、請求項 1 に記載のフィルタ。

26. (追加) 前記スリットは、前記構造物と、前記流路の幅を規定する当該流路の内壁との間にも形成されている、請求項 25 に記載のフィルタ。

図 1 A

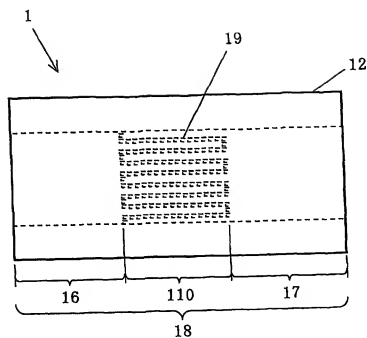


図 1 B

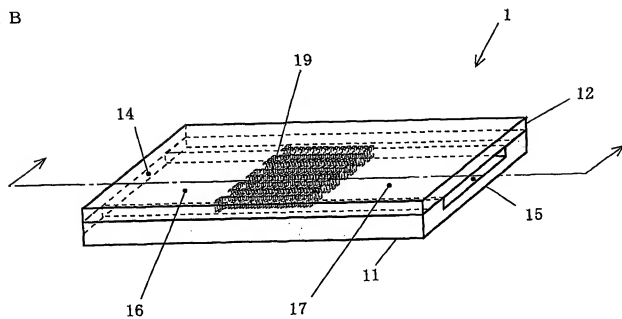


図 2 A

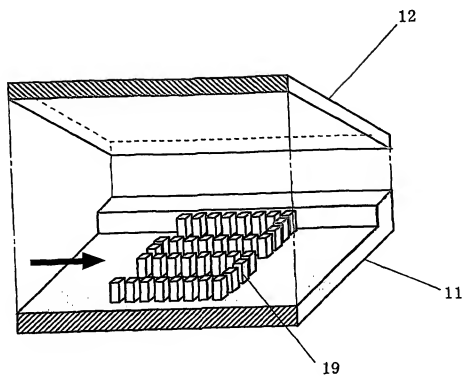


図 2 B

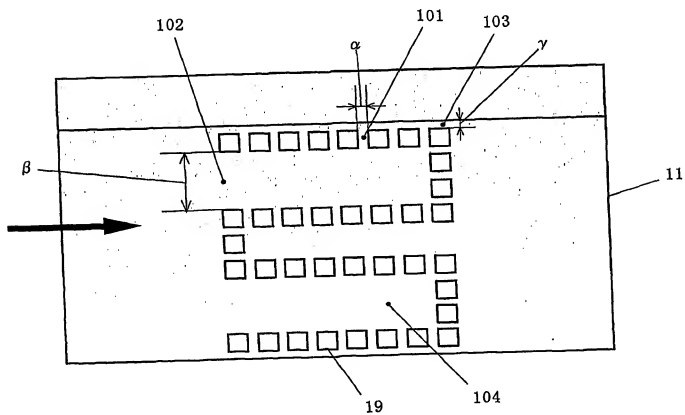


図 3 A

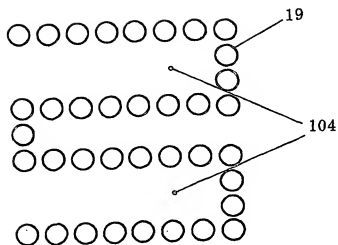


図 3 B

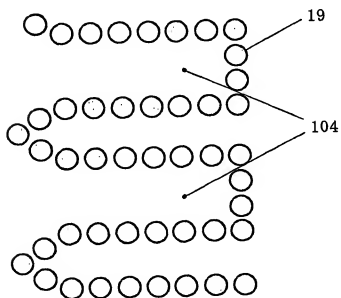


図 3 C

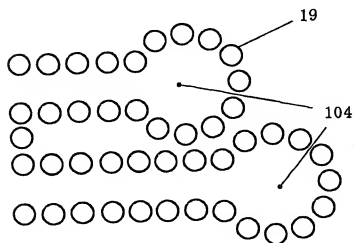


図 4 A

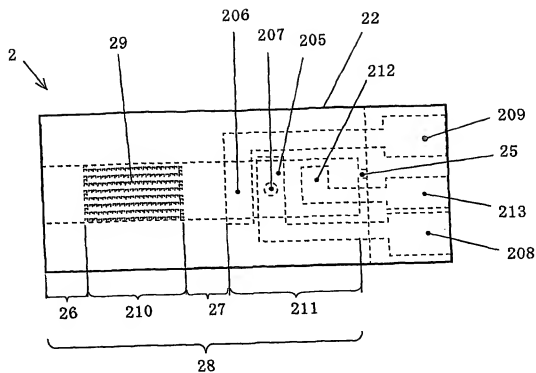


図 4 B

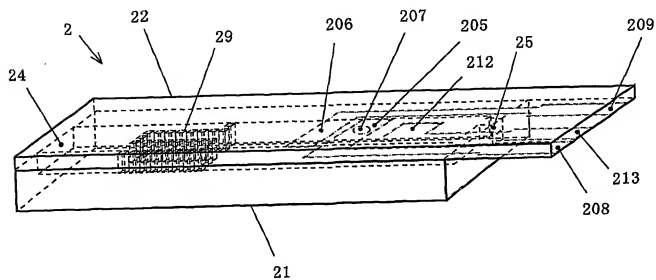


図 5 B

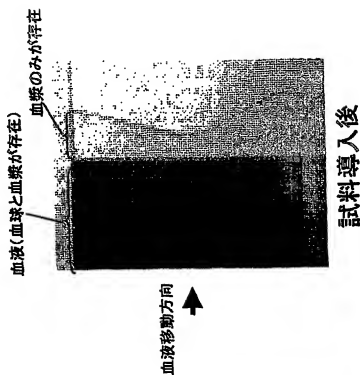


図 5 A

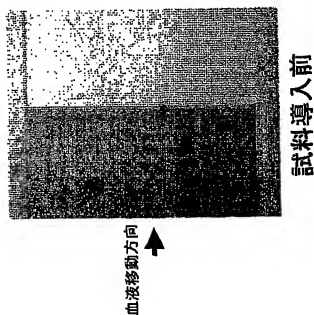


図 6

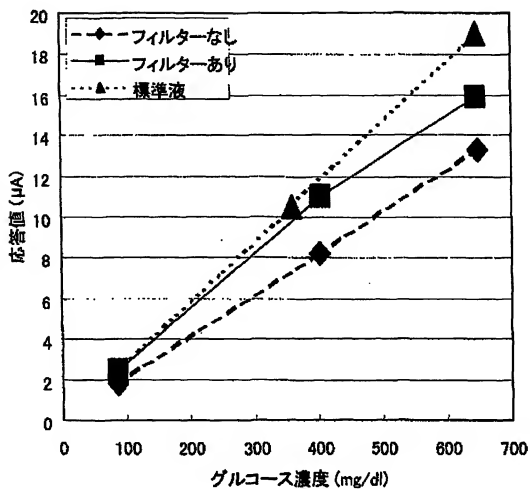
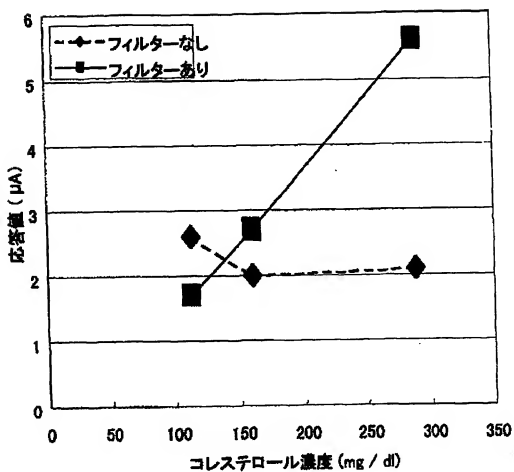


図 7



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. .
PCT/JP2004/005994

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ G01N27/327, G01N27/28, G01N33/48, G01N1/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ G01N27/327, G01N27/28, G01N33/48, G01N1/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2004	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JICST (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2003-102710 A (Hiroshi OTSUKA),	1-6, 8, 9
Y	08 April, 2003 (08.04.03), Figs. 3, 7; column 16, lines 34 to 37 (Family: none)	7, 10-23
Y	JP 2001-183363 A (Roche Diagnostics Corp.), 06 July, 2001 (06.07.01), Full text; all drawings & EP 1096254 A & US 6319719 B & CA 2324131 A	7, 10-23

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
24 June, 2004 (24.06.04)

Date of mailing of the international search report
13 July, 2004 (13.07.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.
Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005994

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>JP 2001-515216 A (CEPHEID), 18 September, 2001 (18.09.01), Full text; all drawings & WO 99/9042 A & WO 99/33559 A & EP 1003759 A & JP 2001-527220 A & EP 1042061 A & EP 1179585 A & US 2002-19060 A & US 2002-39783 A & US 2001-12612 A & US 2002-42125 A & US 2002-45246 A & US 2002-55167 A & US 2002-175079 A & US 2002-187547 A & AU 8906698 A & AU 1947299 A & AU 8364801 A & CA 2301309 A & CA 2312102 A</p>	11, 23
A	<p>JP 2003-503716 A (Gyros AB.), 28 January, 2003 (28.01.03), Full text; all drawings & WO 01/2737 A & EP 1194696 A & AU 5980800 A & SE 9902474 A</p>	11, 23

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ G01N27/327, G01N27/28, G01N33/48, G01N1/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ G01N27/327, G01N27/28, G01N33/48, G01N1/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2004年
日本国登録実用新案公報	1994-2004年
日本国実用新案登録公報	1996-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JICST (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 2003-102710 A(大塚博) 2003. 4. 8 図3, 図7, 第16カラム第34-37行 (ファミリーなし)	1-6, 8, 9 7, 10-23
Y	JP 2001-183363 A(ロシュ ダイアグノスティックス コーポレ ーション) 2001. 07. 06 全文全図 & EP 1096254 A & US 6319719 B & CA 2324131 A	7, 10-23

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの

「E」 国際出願日以前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 06. 2004

国際調査報告の発送日

13. 7. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

谷垣 圭二

2 J 3010

電話番号 03-3581-1101 内線 3251

C (続き)	関連すると認められる文献	関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
A	JP 2001-515216 A (シーフィード) 2001.09.18 全文全図 & WO 99/9042 A & WO 99/33559 A & EP 1003759 A & JP 2001-527220 A & EP 1042061 A & EP 1179585 A & US 2002-19060 A & US 2002-39783 A & US 2001-12612 A & US 2002-42125 A & US 2002-45246 A & US 2002-55167 A & US 2002-175079 A & US 2002-187547 A & AU 8906698 A & AU 1947299 A & AU 8364801 A & CA 2301309 A & CA 2312102 A	11, 23
A	JP 2003-503716 A (ユイロス・アクチボラグ) 2003.01.28 全文全図 & WO 01/2737 A & EP 1194696 A & AU 5980800 A & SE 9902474 A	11, 23

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.